

AUS DEM INSTITUT FÜR UNFALLMEDIZIN BASEL

Vorsteher: o. Prof. Dr. med. H. Iselin

Arsenkrebs
nach therapeutischen Gaben von Arsenik
als Beitrag zu Art. 68 K.U.V.G.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
GUSTAV SCHOCH
von Fischenthal (Kt. Zürich)

Buchdruckerei Paul Gehring, Winterthur-Töb 1950

AUS DEM INSTITUT FÜR UNFALLMEDIZIN BASEL

Vorsteher: o. Prof. Dr. med. H. Iselin

Arsenkrebs
nach therapeutischen Gaben von Arsenik
als Beitrag zu Art. 68 K.U.V.G.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

GUSTAV SCHOCH

von Fischenthal (Kt. Zürich)

Buchdruckerei Paul Gehring, Winterthur-Töb 1950

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. med. Hans Iselin.

Promotion am 8. Februar 1950.



Arsenkrebs nach therapeutischen Gaben von Arsenik

als Beitrag zu Art. 68 K. U. V. G.

Herr Prof. Iselin verfolgte in seiner chirurg. unfallmedizinischen Praxis seit Jahren einen Fall von chronischer Arsenvergiftung nach therapeutischen Gaben von Arsenik. Beachtliches Interesse bot der Fall durch das Auftreten multipler, bösartiger, epithelialer Geschwülste, Drüsen- und Lungenmetastasen 20—31 Jahre nach der Verordnung von Arsenik.

Herr Prof. Iselin überliess mir den Fall gütigst, um ihn in Form einer Dissertation zu bearbeiten, denn dieser Fall lehrt, dass eine unkontrollierte, lange angewendete As-Therapie zu schweren Schädigungen führen kann. Obschon über As-Schäden zahlreiche Arbeiten publiziert wurden, nimmt dieser von meinem verehrten Lehrer als chronische As-Intoxikation erkannte Fall eine Sonderstellung ein.

Vorkommen und Gewinnung des Arsens

Arsen (As) weist ein fast ubiquitäres Vorkommen auf, wenn auch in ganz verschiedenen Grössenordnungen. Arsen wird in den höchsten Konzentrationen in den Erzlageren gefunden. Die Arsensulfide (Realgar = As_2S_2 , rubinrote Kristalle und Auripigment oder Operment = As_2S_3 , gelbglänzende Kristalle) und die Arseneisenverbindungen überwiegen mengenmässig das reine, elementare Arsen (Fliegenstein oder Scherbenkobalt). Beim Rösten der Erze sublimiert sich die Arsenikblüte (As_2O_3 = Arsen-trioxyd) und schlägt sich in den Rauchfängen als weisser Hüttenrauch nieder. Dieses weisse Pulver war schon den Griechen, Chinesen und Arabern bekannt. Das aus den Giftfängen gewonnene Arsenik bildet den Ausgangsstoff zahlreicher arsenhaltiger Produkte. Diese werden vorwiegend in der Landwirtschaft gegen Pflanzenschädlinge und Tierparasiten, in der Malerei, in Technik, Medizin und Tierheilkunde angewandt.

Von mystischem Schleier umgeben wird Arsenik im Tirol und Steiermark von den Arsenikessern als Hüttenrauchfranzerl (Hüttrach, Hittrich, Hidri usw.) auf Speck und Brot geschabt zu den Mahlzeiten genossen. Die Erfahrungen über die Anwendung des Arsenik wurden seit Jahren an Pferden, in unbeabsichtigten Tierversuchen gesammelt. Die Pferde nahmen nach Arsenikzufuhr an Gewicht zu, bekamen ein schönes, glänzendes Haarkleid und wurden leistungsfähiger. Im Tirol und in der Steiermark stellt das geruch- und geschmacklose Arsenik ein Volksheilmittel dar. Es wurde gebraucht zur Heilung und Abwendung verschiedenster Krankheiten, zur Förderung des subjektiven Wohlbefindens, als Mut und Ausdauer steigerndes Mittel und als Cosmeticum. Die Dosen wurden von Arsenikessern ständig gesteigert, um der Resorptionsverminderung wegen doch noch eine Wirkung zu erzielen. Es wurden Dosen bis zu 1 g und darüber, also mehr als die 10fache Letaldosis schliesslich ohne weiteres ertragen. In diesen Gegenden schrieb man dem Arsenik noch weitere Kräfte zu. Der Mann nahm es ein zur Potenzsteigerung. Bei der Frau dagegen sollte es die Konzeption verhindern. Per vaginam, aber auch oral appliziert galt Arsenik als Abortivum. Nicht selten musste dabei die Frau der hohen Dosen wegen ihr Leben einbüßen. Während Arsenik von den Männern als dumping genossen wurde, verwendeten die Frauen es als sog. «Erbpulver». Nach Pregl erreichten die Gattenmorde in der Steiermark beträchtliche Zahlen. Die Ueberführung dieser «Engelmacherinnen» war äussert schwierig, denn die verbrecherischen Gattinnen bezeichneten ihren Mann kurzerhand als Arsenikesser. Auch die Borgia-Päpste benutzten As zu Mordzwecken. Alexander VI. selbst starb wegen eines Regiefehlers an einer Arsenikvergiftung.

Während im «klassischen Lande der Arsenikgiftmorde» (Pregl), der Steiermark, Arsenik von jedermann leicht gekauft werden konnte (z. B. von Hausierern), — trotzdem sein Verkauf strengstens untersagt war — bestanden in andern Ländern erhebliche Schwierigkeiten, sich das Gift zu beschaffen. In Frankreich und Italien besorgten daher eigentliche Giftmischerinnen die Abgabe des Arsenik an ihre Klienten. Die bekanntesten unter ihnen sind die Teofania in Palermo und Giulia Tofana, die in Rom das nach ihr benannte aqua tofana vertrieb.

1677 wurde in Frankreich die Marquise de Brainvilliers öffentlich hin-

gerichtet, nachdem sie vier ihrer nächsten Verwandten mit ihrem «eau admirable» vergiftet hatte, um sie zu beerben. Unter der Regierung Ludwig XIV. ereigneten sich derart viele As-Vergiftungen, dass eine spezielle Kammer (Chambres des poisons) geschaffen wurde. Anschliessend an solche Vergiftungsfälle wurde in den meisten Ländern der Verkauf des Arsenik gesetzlich geordnet. Der Tatsache, dass Frauen meist Morde mit Arsenik ausführten, wurden 1633 in Palermo erlassene Gesetzesbestimmungen gerecht, wonach Arsen nur an männliche und nicht an weibliche Personen abzugeben sei. (Fühner)

Die letzte grössere Vergiftungsaffäre wurde 1932 im Theisswinkel in Ungarn aufgedeckt. Im Zentrum des Arsenhandels stand die Dorfhebamme. Diese bereitete ihr Gift aus arsenhaltigem Fliegenpapier zu und testierte es vor der Abgabe an ihre Kunden regelmässig an Haustieren. Seither sind ausgedehnte Vergiftungsfälle selten geworden, da einerseits der Verkauf der Arsenikalien noch schärfer gehandhabt wird und anderseits bekannt ist, dass Arsen, an exhumierten Leichen noch nach Jahren, chemisch nachgewiesen werden kann. (Marsh'sche und andere Proben.)

Verwendung des Arsens

Die Verarbeitung und Verwendung von Arsenikalien rufen nur noch selten akuten oder chronischen Arsenizismus hervor. Einerseits sind die Anwendungsgebiete arsenhaltiger Präparate stark eingeschränkt worden, und anderseits sind die Schutzvorrichtungen gerade in technischen Betrieben derart ausgebaut worden, dass z. B. in den letzten zwei Jahren bei der Suva kein Fall gewerbsmässiger Arsenvergiftung mehr angemeldet wurde. Ueber die Arsenschäden in der Landwirtschaft, entstanden durch arsenhaltige Schädlingsbekämpfungsmittel, vorab bei Winzern im Kaiserstuhl und Moselgebiet, in der Rheinpfalz, in Freiburg und der Ostmark wurde von Dörle und Ziegler, Frohn, Schöndorf, Pein und Matras erschöpfend berichtet. Ob die Krankheitserscheinungen durch arsenhaltige Spritz- und Stäubemittel berufsmässig oder durch den in abundanten Mengen genossenen Hastrunk* allein oder durch die Kombination bei-

* Der Hastrunk wird gewonnen aus Trester und Wasser nach nochmaligem Abpressen.

der Faktoren erworben wurden, ist allerdings noch nicht entschieden. Daher ist auch die Frage der Anerkennung als Berufskrankheit noch nicht endgültig gelöst. In der Schweiz ist heutzutage die Verwendung arsenhaltiger Pflanzenschädlingsbekämpfungsmittel verboten oder deren Anwendung auf genau einzuhaltende Termine festgesetzt. Der Gebrauch arsenhaltiger Farben, wie das bekannte Schweinfurtergrün und viele andere, ist in der Malerei ebenfalls verboten. Durch diese Massnahmen sind berufliche As-Vergiftungen bei uns sehr selten geworden. Von Interesse dagegen bleiben auch heute noch die folgenschweren As-Schäden, wie Arsenkrebse, die nach therapeutischen Gaben von As entstehen können.

Resorption, Ablagerung und Ausscheidung von Arsen

Oral werden Arsenikalien täglich in Nahrungsmitteln und Trinkwasser aufgenommen. Nach Gautier sollen auf diese Weise jährlich ca. 8 mg Arsen aufgenommen werden. Im Vergleich damit erscheinen unsere durchschnittlichen therapeutischen Dosen beträchtlich. Die perkutane As-Aufnahme soll nach Berichten aus As-Heilbädern sehr gross sein. Die Resorption durch die intakte Haut gilt aber noch nicht als restlos gesichert. Sicher dagegen werden Arsenikalien bei lokaler Applikation auf geätzter oder entzündeter Haut resorbiert. Per inhalationem gelangen gasförmige Arsenderivate, wie Arsenwasserstoff und arsenhaltige Staubpartikel, in den menschlichen Körper. (Die vaginale Resorption wird von Abtreibern erwünscht.) As-haltige Medikamente werden dem Körper meist oral zugeführt, aber auch i. v. oder s. c. injiziert. Durch die stark ätzende Wirkung würde das Gewebe bei i. m. Injektion nekrotisch. Bei oralen Arsenikgaben resultiert mit der Zeit eine Resorptionssperre durch Schädigung der Schleimhaut des Magendarmtraktes. Um den Spiegel wirksamer Arsenite im Blute dennoch zu erhöhen, muss das Konzentrationsgefälle Darminhalt zu Blut durch grössere Arsenikdosen erzwungen werden (vgl. Arsenikesser). Aus dem Blute wird As rasch wieder entfernt und in den sog. 1. Wegen, den Organen mit grossem Stoffumsatz (Leber, Niere und Milz) abgelagert. Wird As peroral zugeführt, so wird es anfänglich natürlich auch im Magendarmtrakt in erhöhten Mengen gefunden werden. Aus den ersten Ablagerungsstellen wird dann das As nach und nach wiederum auf dem Blutwege weitertransportiert. Es wird dann in den

sog. 2. Wegen, den epidermalen Gebilden der Haut, d. h. in den Epidermiszellen, Haaren, Nägeln, Follikeln und Schweißdrüsen abgelagert. Je nach dem Vorhandensein von As in den 1., den 2. oder den 1. und 2. Wegen kann auf kurz vor der Untersuchung erfolgte einmalige oder auf früher erfolgte einmalige oder auf früher und später erfolgte ein- oder mehrmalige Einnahme von Arsenikalien geschlossen werden. Die quantitativ hohe Ablagerung der anorganischen As-Verbindungen in den epidermalen Gebilden wurde nicht nur chemisch nach Veraschung, sondern auch histochemisch durch Darstellung des Arsens als Arsensulfidkristalle ermöglicht. Rückschliessend aus den guten therapeutischen Erfolgen mit Natriumthiosulfat und besonders mit BAL (British-anti-lewisite = 2,3-Dimercaptopropanol) kann angenommen werden, dass Arsen und viele seiner Derivate eine grosse Affinität zu Schwefel, besonders zu den Sulfhydrylgruppen besitzen. Solche SH-Gruppen sind nun in den keratinhaltigen ektodermalen Gebilden in Form von Cystein und Gluathion reichlich vertreten. (Keratin: Schwefelgehalt 4 - 5 %, Cystein 17 %.)

Die Elimination der Arsenikalien aus dem menschlichen Körper erfolgt durch Urin und Kot. Nebst den Schweißdrüsen sind an der Ausscheidung in geringerem Grade auch alle anderen Drüsen beteiligt. Auch mit der Atmung sollen As-Derivate abgegeben werden können. Durch die starke Regeneration der epidermalen Anteile werden beträchtliche Mengen As als Haare, Nägel und Hornschüppchen abgestossen.

Stoffwechselverhältnisse des Arsens

Seit Meyer-Gottlieb hat sich die Ansicht über den Wirkungsmodus des Arsenik nicht geändert. Schon diese beiden Forscher kannten das vielen Pharmaca eigene Prinzip, in kleinen Mengen fördernd, in grösseren hemmend auf die Körperzellen einzuwirken. In grossen Dosen stellt Arsenik ein starkes Protoplasmagift dar. Dies gilt im wesentlichen von Arsenik und den Derivaten der arsenigen Säure (Fowlersche Lösung). Bei organischen As-Verbindungen ist die eigentliche As-Wirkung durch die Kohlenwasserstoffe maskiert. Kleine Dosen Fowlerscher Lösung (elementares As und die Arsensulfide sind ihrer geringen Löslichkeit wegen fast unwirksam) sollen die Redoxsysteme derart hemmen, dass in der Zelle die Atmungsprozesse zugunsten der Gärung vermindert werden

sollen. Modellversuche von Dresel zeigten, dass in Gegenwart von As die Oxydation der Weinsäure herabgesetzt wird. Andere Forscher gaben den Angriffspunkt der dreiwertigen anorganischen As-Verbindungen noch genauer an, indem sie die Blockierung der Oxydationen bei den Zytochromen annehmen. Durch chronische Fermenthemmung auf die oben beschriebene Art könnte vielleicht die Umwandlung der normalen Epidermiszelle zur Karzinomzelle erklärt werden. Durch die Senkung der oxydativen Vorgänge werden die assimilatorischen Prozesse zugunsten der dissimilatorischen gefördert, was Stoffansatz zur Folge hat. Ob Stoffansatz auf diese unphysiologische Weise ein abgemagertes, geschwächtes Individuum bleibend kräftigt, sei dahingestellt. Die Hemmung der oxydativen Prozesse bedingt Senkung des Grundumsatzes. Diese soll nach Gaben von Schilddrüsenhormon besonders ausgesprochen sein.

Da anorganische Arsenikalien einen formativen Reiz auf das Protoplasma besitzen, finden sie bei Anaemien, Kachexie, Schwäche und Nervenleiden Verwendung. Aus demselben Grunde sollen sie bei Hautaffektionen die Entwicklung der epidermalen Zellen normalisieren.

Krankheitserscheinungen durch Arsenikalien

Wir unterscheiden akute und chronische Arsenvergiftungen. Die akuten Vergiftungen äussern sich meist in der gastrointestinalen, selten in der paralytischen Form. Die gastrointestinale Form bietet ein choleraartiges Erscheinungsbild mit profusen Diarrhöen, Gefässlähmungen, Blutungen, Exsiccose, Muskelkrämpfen und Entzündungen sämtlicher Schleimhäute. Der Kapillarlähmung im Splanchnikusgebiet wird fast eher die grössere Bedeutung beigemessen als der lokal ätzenden Schleimhautwirkung. Die paralytische, seltene Form führt durch zentralnervöse Störung rasch zum Tode. Die Kapillarlähmung im Splanchnikusgebiet spielt auch hier die Hauptrolle, da sie zu einer akuten Hirnanaemie führen soll. Diese paralytische Vergiftungsart tritt meist nur bei ganz schweren Intoxikationen auf. Quo ad vitam sind bei schweren akuten Vergiftungen die ersten Stunden bis Tage entscheidend. Folgt der Tod der Vergiftung nicht unmittelbar, so entstehen ausgedehnte Zellschädigungen bis Nekrosen. Hiervon sind in erster Linie die parenchymatösen Organe (Leber

und Niere), aber auch Kapillarmuskulatur, Herzmuskelzellen und die periphere Muskulatur befallen. Die Erscheinungen bei akuten Arsenwasserstoffvergiftungen sind fast ausschliesslich Folgen der zerstörenden Wirkung auf die roten Blutkörperchen. Die gas- und dampfförmigen Arsen-derivate, die bei der technischen Verarbeitung von Arsenikalien entstehen, schädigen die Haut in Form papulöser, pustulöser, vesikulöser und bullöser Dermatitiden sowie scarlatiniformer und anderer Erytheme. Bleibende Hautveränderungen entwickeln sich aber erst unter chronischem Einfluss von Arsenikalien, und zwar gleichgültig, ob durch orale, gasförmige oder perkutane Aufnahme. In dieser Reihenfolge sind die melano-tisch-keratotisch-karzinomatösen Epithelveränderungen auch gleich nach ihrer Häufigkeit geordnet. Sichere derartige Hautschäden nach i. v. Anwendung von Arsenpräparaten sind höchstens für Melanosen und Dyskeratosen nachgewiesen. Ausser den Hautveränderungen und den nicht seltenen Lähmungen und zentralnervös-psychischen Störungen sind die chronischen As-Vergiftungen in geringerem Masse auch immer von den bei den akuten Vergiftungen geschilderten Symptomen begleitet. Apathie, Abmagerung und Schwäche, zusammen mit gastrointestinalen Störungen, gefolgt von Melanosen und Keratosen sind daher Ausdruck chronischer As-Vergiftungen. Solche chronische As-Vergiftungen sind oft beruflicher Art. So sind die Arbeiter in Wein- und Obstbaugebieten den arsenhaltigen Spritz- und Stäubemitteln ausgesetzt. In den Erzgruben und in Metallindustrien atmen die Arbeiter die schädlichen, arsenhaltigen Staubpartikel ein. Die Minenarbeiter sind aber nicht nur durch die Luftverunreinigung per inhalationem, sondern auch oral durch den meist höheren Metalloid-gehalt des Trinkwassers in der Umgebung der Gruben gefährdet. Per inhalationem und perkutan wirken die arsenhaltigen Insektizide, denen die Arbeiter in der Schafpulververarbeitung und -anwendung (Sheepdip) ausgesetzt sind. Die Beobachtungen berufsmässiger Arseneinwirkungen könnten Schlüsse für die therapeutische Anwendung von Arsenikalien erlauben.

Arsenpräparate

Arsenverbindungen besitzen je nach Wertigkeit, Zahl und Art der Seitenketten verschiedene Heilwirkungen.

Organische Arsenderivate können auch wie gewisse anorganische As-Verbindungen i. v. injiziert werden. Sie werden oft sogar noch besser ertragen (Arrhenal, Elarson, Solarson und besonders Arsylen). Ihr therapeutisches Anwendungsgebiet deckt sich ungefähr mit demjenigen der anorganischen Arsenikalien. Bei 5-wertigen Phenylarsinen steht die spirochaeten- und protozoentötende Wirkung im Vordergrund. Der chemisch-therapeutische Index einiger dieser Pharmaca ist aber sehr klein, weshalb ihre Anwendung oft von schwerwiegenden Krankheitserscheinungen gefolgt wird (Atoxyl, Arsacetin und Spirocid usw.). Der chemotherapeutische Index der Arsenobenzole (3-wertiges As) ist schon beträchtlich grösser (Salvarsan, Myo- und Neosalvarsan usw.).

Die Wirkung der Arsenite (Salze der arsenigen Säure, 3-wertiges As) ist bedeutend stärker als diejenige der Arseniate (5-wertige As-Verbindung). Die Arsenite können sich zu Arseniaten oxydieren. Vielleicht ist gerade in dieser Oxydationsfähigkeit die grössere Wirkungspotenz der 3-wertigen As-Verbindungen begründet und zwar sowohl der anorganischen wie der organischen Stoffe.

Dass dreiwertige Arsine mit organischen Seitenketten als Kampfstoffe Verwendung finden, sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt (Clark).

Formen der Verabreichung

Die i. v. und s. c. verabreichten organischen und anorganischen Arsenikalien interessieren uns in diesem Zusammenhange weniger, da bei dieser Anwendungsweise die im folgenden zu schildernden Nebenwirkungen und Folgeerscheinungen so gut wie nie auftreten. Die Arsenmedikation durch Injektion scheint viel erträglicher zu sein. Vielleicht müssen die Dosen bei dieser Applikationsweise darum keine Steigerung erfahren, weil die für die orale Medikation typische, gastrointestinale Resorptionsverminderung fehlt. Zudem werden injizierbare Arsenpräparate nie so lange angewandt, wie das bei der Verordnung per os oft der Fall ist, wo Patienten über Jahre und Jahrzehnte Arsenikalien zu sich nehmen.

Bei der Besprechung der Karzinomgenese nach therapeutischen Gaben von As sind dagegen die anorganischen, oral verabreichten, gut wasserlöslichen Arseniate und Arsenite von enormer Wichtigkeit. An erster Stelle ist hier die Fowlersche Lösung (Kalium arsenicosum) zu erwähnen.

Acidum arsenicosum (pillulae asiaticae) und Natrium arsenicicum (z. B. als Pearsonsche Lösung) werden weniger häufig angewandt. In den Vereinigten Staaten wird die sogenannte Clemensche Lösung (Ca-arsenicum + Brom) oft verordnet.

Arsen in der Therapie

Bei den als Heilmittel verwendeten Arsenverbindungen ist streng zu unterscheiden zwischen den organischen und anorganischen. Während die organischen As-Derivate immerhin eine spezifische Wirkung gegen Spirochaeten und Protozoen besitzen, zeigen die anorganischen As-Verbindungen meist nur symptomatische Erfolge. Dass anorganische Arsenverbindungen keine Spezifika sind, geht ja auch daraus hervor, dass sie bei so vielen Krankheiten Verwendung finden. So werden sie gebraucht bei Kachexie, Schwäche, Anaemie und Nervenleiden. In höheren Dosen wurde As früher bei Leukaemien und Lymphogranulomatose verordnet. Die zelltötende Wirkung von Arsenderivaten in Salbenform, lokal auf Geschwülste appliziert, war schon Hippokrates bekannt. Arsen wird dagegen auch heute noch bei gewissen Hautaffektionen abakterieller Natur verwendet, welche meist endogene, vererbte Hautdispositionen aufweisen, die durch As-Therapie eine Umstimmung erfahren können. Aber auch bei diesen Hautkrankheiten wie Psoriasis, Lichen ruber, Dermatitis herpetiformis Duhring, Verrucae und anderen, werden heute meist zuerst andere, spezifischer wirkende Medikamente vor der Arsenikverordnung versucht. Es ist ja schliesslich das Ziel der medizinisch-pharmakologischen Forschung, möglichst viele, nur symptomatisch wirkende Heilmittel durch spezifische zu ersetzen. Daher ist auch der Verbrauch an anorganischen Arsenverbindungen in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Gegen allgemeine Schwäche und Abmagerung werden heute ja kausaler wirkende Mittel wie etwa die Vitamine angewandt, gegen Anaemie z. B. Eisenleberpräparate und Folsäure. Nervenleiden werden durch Vitamine und Gewebshormone zweckmässiger behandelt als durch As-Präparate. Trotz der durch die Fortschritte der modernen Therapie eingeschränkten As-Medikation kommen auch heute noch As-Schäden nach langdauernder Verordnung vor. Es scheint mir daher nicht unwichtig zu sein, wieder einmal auf die Arsenkrebse nach therapeutisch verordneten As-Präparaten hinzu-

weisen, wie mir folgendes Beispiel zeigte. In der «Medizinischen Welt» (1938) erkundigte sich ein Arzt in der Fragecke, ob er bei seinem Psoriasispatienten mit der As-Therapie über 2 Jahre hinaus weiterfahren könne, da dieser nur so symptomfrei gehalten werden könne, oder ob konsekutive Schäden zu erwarten seien. In den Antworten wurde wohl auf mancherlei Folgeerscheinungen aufmerksam gemacht; die nach mir folgenschwerste Komplikation, der Arsenkrebs, wurde aber mit keinem Wort erwähnt.

Geschichte des Arsenkrebses

Die Kenntnis der kanzerogenen Eigenschaften der Arsenikalien ist erst seit Anfang des letzten Jahrhunderts bekannt. Beschrieben wurde die krebserzeugende Wirksamkeit meines Wissens zuerst vom Pharmakologen John Ayrton (1820). Er bemerkte in den Kupferbergwerken und Zinngiessereien Cornwalls in England Zugtiere, die sich auf den Knien fortbewegten, da sie mit krebsigen Affektionen an Beinen und Hufen befallen waren. Bei den Arbeitern jener Werke wurden analoge krebsige Veränderungen festgestellt. Erasmus Wilson erkannte 1868, dass nach Arsengebrauch Keratosen entstehen können. Arsenkrebs nach Psoriasisbehandlung wurden von vielen Forschern beschrieben, aber der aetiologische Zusammenhang von Krebs und Arsenmedikation noch nicht erkannt. Dieser wurde erstmalig von Jonathan Hutchinson vermutet (1886). Nachdem der ursächliche Zusammenhang bekannt war, wurde in den folgenden Jahren über viele Arsenkrebs nach Verordnung, meist von Fowler-scher Lösung berichtet. Indikationen und Dosierungen entsprachen ungefähr den noch heute in unseren Lehrbüchern angegebenen. Später wurde erkannt, dass den Arsenkrebsen meist Melanosen, Keratosen und präkanzeröse Veränderungen vorausgehen, oft begleitet von intern-medizinischen Vergiftungserscheinungen. Anamnestisch konnte in diesen Fällen meist länger dauernde Arseneinwirkung nachgewiesen werden. Es stellen daher die oben beschriebenen Hautveränderungen Frühsymptome chronischer As-Vergiftung dar. Das Bekanntwerden dieser Tatsachen förderte die Arsenkrebsforschung in hohem Masse. Im Jahre 1929 berichtete Ullmann schon über mehr als 70 Fälle von nach Arsenverordnung entstandenen Krebsen. 1933 wies Elter darauf hin, dass die arsenbedingten

Hautkrebse viel zahlreicher seien, als den veröffentlichten Beobachtungen entspreche. Der Genese nach spielen die therapeutisch entstandenen As-Krebse eine grössere Rolle als die auf beruflichem Wege erworbenen. Bei der Arsenmedikation stehen die dermatologischen Indikationen im Vordergrund, vor allem bei Psoriasis. Aber gerade diese Psoriasisfälle sind für die Forschung des As-Krebses nicht sehr geeignet, indem angegeben wird, dass die psoriatischen plaques an sich schon karzinomatös entarten könnten. Wertvoller sind daher die Fälle, bei denen As-Krebse auf einer primär gesunden Haut nach As-Therapie entstanden sind wie möglicherweise in unserem Fall.

Geyer und Kathe berichteten über die sog. Reichensteiner Krankheit. Im Städtchen Reichenstein wurde As schon seit Jahrhunderten ausgebeutet. Dort zeigten aber nicht nur die Bergleute, sondern auch Frauen und Kinder As-Schäden. Diese konnten daher nicht nur gewerblicher Natur sein. Trinkwasseruntersuchungen ergaben As-Konzentrationen bis zu 15 mg/l. Seitdem jenes Städtchen eine regelrechte Wasserversorgung besitzt, ist die Reichensteiner Krankheit so gut wie verschwunden. Hyperkeratosen, Melanosen und Hautkarzinome werden dort nicht häufiger als anderswo gefunden.

In einigen Bergwerken Deutschlands (Schneeberg und Joachimsthal) traten gehäuft Lungenkrebse auf. Von Hesse und Hartig (1878) wurden diese Karzinome als durch As bedingt angesehen, da das geförderte Material einen hohen As-Gehalt aufwies (bis zu 0,5 %). Die ausschliesslich As-bedingte Karzinomgenese der sogenannten Schneeberger Lungenkrebse wurde später aber oft angezweifelt, da jene Gesteine ausser Arsen auch noch Kobalt und Radium enthalten. Aus Deutschland werden mehrere Fälle von Arsenkrebsen bei Winzern beschrieben; diese entstanden nach Verwendung arsenhaltiger Pflanzenschutzmittel.

Experimentelle Arsenkrebse

Nachdem bekannt geworden ist, dass nach Psoriasisbehandlung mit Arsenik Krebs entstehen kann, begannen zahlreiche Krebsforscher Arsen als kanzerogenen Stoff im Tierexperiment zu prüfen. Währenddem andere krebserzeugende chemische Stoffe (Teere, Anilin) in einem gewissen Prozentsatz bei Tieren wirklich Malignome erzeugen, fehlen befriedigende,

übereinstimmende Resultate mit Arsenikalien. Die Experimente wurden auf ganz verschiedener Basis durchgeführt.

Gleichartig lauten die Resultate, die mit Gewebskulturen erzielt wurden. So sollen Dosen von 1:40 Mill. Arsenlösung die Vermehrung von Protozoen fördern (Heubner). Ähnlich positiv-dynamische Wirkung erzielte Bucher mit Kaninchenfibrozyten in Konzentrationen von 1:10—40 Mill. Konzentrationen von 1:5 Mill. sollen bereits morphologisch erkennbare Veränderungen der Mitose hervorgerufen haben, ohne die Wachstumsförderung zu beeinflussen. Die Entstehung gar patholog. Zellteilungsfiguren lässt diese oligodynamische Wirkung des Arsenik immerhin als schwerwiegend erscheinen, obgleich eigentliche Blastome in diesen Versuchen nicht entstanden sind. Ascanazy und Carrell (1925) zeigten durch Tierversuche, dass Arsenlösungen implantierten Fötalbrei und Organgewebe degenerativ umzuwandeln vermögen. Leitch und Kennaway gelang durch Pinselungen mit Fowlerscher Lösung die krebsige Umwandlung von Mäusehaut. Sie beschrieben auch in einem Falle Lungenmetastasen. Die Resultate der Pinselungen mit Arsenobenzolen dagegen sind recht uneinheitlich; denn obgleich Ebert präkanzeröse Epitheltypen beschrieben hat, werden Epithelveränderungen durch organische Arsenpräparate eher abgelehnt. Pinselungen mit As-Lösungen ergaben bei anderen Forschern sehr widersprechende Resultate. Die Ansicht Bayets wurde durch solche Untersuchungen immerhin stark erschüttert. Dieser nahm nämlich an, dass die kanzerogene Wirkung verschiedener, erwiesenermassen krebsbildender Stoffe ausschliesslich vom Arsengehalt dieser Stoffe abhängt. Andere Forscher dagegen wollten in ihren Versuchen beweisen, dass Arsen durch Pinselung nie bösartige Geschwülste bilden könne. Bei der Beurteilung des As-Krebses nach therapeutischen Gaben von As würden uns eigentlich Tierversuche nach oraler Applikation von As am meisten interessieren. Solche Versuche sind aber bis heute unbefriedigend ausgefallen oder gescheitert. Meist sind die Laboratoriumstiere früh eingegangen. Vielleicht ist aber die Lebensdauer unserer Versuchstiere viel zu kurz, um ihre Körperzellen durch orale As-Gaben in Krebszellen zu verwandeln, wenn man bedenkt, dass beim Menschen die Umwandlung erst nach 35 und mehr Jahren erfolgen kann.

Krankengeschichte des Herrn F.

Herr F. ist heute 56 Jahre alt (1893 geboren). Die Familienanamnese gibt für das Krankheitsgeschehen keine Hinweise. Insbesondere waren keine Tumoren vor allem keine Hauttumoren bekannt.

Wegen einer rheumatischen Herzaffektion im Kindesalter wurde der Patient dienstfrei erklärt. Weitere Daten aus der persönlichen Anamnese tragen zum Verständnis des Krankheitsbildes nichts bei.

Nach einem kurzdauernden Schwindelanfall (epileptische Anfälle werden negiert) suchte der Patient 1915 ärztliche Behandlung auf. Es wurde damals Sedobrol angeblich zur Beruhigung verschrieben. Vom Hausarzt wurde wegen Schwäche und einer sich entwickelnden Bromakne eine arsenhaltige, farblose Lösung verschrieben (wahrscheinlich Fowlersche Lösung), die der Patient während fast zwei Jahren zu sich nahm. Ausserdem liess sich der Patient noch von einem anderen Arzt zugleich behandeln, der ihm Pillen zur Stärkung verschrieben hat (womöglich pillulae asiaticae oder Eisen-As-Pillen). Diese Dosierung würde also ungefähr einer Gebert-Kur (siehe Seite 20) entsprechen, ob starke oder schwache Kur kann nicht gesagt werden, da die eingenommenen Quantitäten nicht mehr genau bekannt sind. Es ist übrigens überflüssig, die Menge verabreichten Arsens ausrechnen zu wollen, wie wir aus den späteren Ausführungen ersen werden.

Der Patient erlitt periodisch nach einigen Wochen Fieberschübe bis 39 Grad, mit Schüttelfrösten einhergehend. Die 2 bis 3 Tage lang anhaltenden Fieber wurden als Erkältungen gedeutet. Der Patient wurde zusehends apathischer und kraftloser. Die erhebliche Abmagerung hat ihn der körperlichen Kräfte gänzlich beraubt. Erschöpft und abgestumpft suchte der Patient 1917 eine Klinik auf. Dort wurden noch Reste einer Bromakne (Sedobrol) auf Brust und Gesicht festgestellt, nebst stark schwitzender Haut mit erweiterten Schweissdrüsenöffnungen auf Stirne und Wangen. Lippe und Gesichtshaut waren stark zyanotisch. Die Haut des Halses und Rumpfes sowie Bauchhaut und Penis zeigten dunkle Pigmentationen. Fowlersche Lösung wurde im Spital noch einige Tage weiter gegeben, trotzdem in der Krankengeschichte unter Bemerkungen Arsenmelanose stand. Vielleicht fürchtete man sich vor Entziehungsercheinungen beim plötzlichen Absetzen der Arsenmedikation. Bald nach beendeter As-Therapie verschwand die melanotische Hautverfärbung

wieder. Unter Spitalbehandlung erholte sich der Patient gut, da Sedobrol und As nicht mehr verabreicht wurden.

In den folgenden Jahren entwickelten sich an Handflächen und Fusssohlen besonders, aber auch an Rumpf und Extremitäten teils flächenhafte, teils zirkumskripte warzige Hyperkeratosen. Diese Verhornungen behinderten den Patienten sehr. Durch ihr Jucken und Beissen führten sie den Patienten oft dazu, die Bürzel abzukratzen. Im Januar 1935 hat sich eine derart traumatisierte Stelle am medialen Rand des linken Fussgewölbes nicht mehr geschlossen. Während fast zweier Jahre wurde versucht, die ulzerierte Stelle zur Heilung zu bringen, teils mit Pyrrogallolgelanth, teils mit Schwarzsalbe. Im Januar 1937 wurde aus dem Ulkusrand ein kleines Gewebstück zur histologischen Untersuchung exzidiert. Die histologische Diagnose konnte Mangels Material nicht gestellt werden. Durch weitere Salbenbehandlung und Aetzung heilte auch jetzt das Geschwür nicht. Es vernarbte erst nach Radiumapplikation. Im Juli desselben Jahres entwickelte sich an der Innenseite, im oberen Drittel des linken Oberschenkels ein ca. linsengrosses Knötchen, das in der Folge ulzerierte. Hier brachte die Radiumtherapie keinen Erfolg. Beim operativ entfernten Geschwulstknötchen soll wiederum mangels Material eine bestimmte Diagnose nicht möglich gewesen sein. Im Dezember wurde am Innenrand des linken Fussgewölbes ein Tumor exzidiert, der sich seit der Radiumbehandlung im Januar dieses Jahres an derselben Stelle wieder gebildet hatte. Die histologische Diagnose lautete auf verhornendes Plattenepithel-Karzinom. 1938 wurde ein Geschwür an der rechten Hand kauterisiert. Im September desselben Jahres bemerkte der Patient in der linken Leiste einen eigrossen Knoten. Bei der Operation wurde an eine tuberkulöse Inguinaldrüse gedacht. Die histologische Untersuchung ergab aber ein Pflasterzellkarzinom vom Schleimhauttyp. Da bei der Operation eine Tumormetastase wenig wahrscheinlich schien, wurde die Drüsenausräumung nicht so radikal durchgeführt. Es wurden daher der Operation nach Kenntnis der histologischen Diagnose Röntgenbestrahlungen angeschlossen. Unter den Bestrahlungen setzte aber ein stetiges Wachstum ein.

Wie Röntgen-Fachleuten bekannt ist, reagieren Plattenepithelkrebse schlecht auf Röntgenbestrahlung, da sie ebenso oder noch widerstandsfähiger als die Haut sind. Erst im Februar 1939 kam F. in Behandlung von Prof. Iselin, und zwar weil der Drüsentumor der linken Leiste inzwischen zu einer festsitzenden flachen, wenig deutlich begrenzten Tu-

morplatte angewachsen war. In Lumbalanaesthesie wurde die Leiste mit grosser Mühe ausgeräumt. Der Tumor musste in sorgfältiger Arbeit von Venen, Arterien und N. femoralis abpräpariert werden. Histologisch erwies sich der Tumor als Plattenepithelkarzinom mit Verhornung, ob Rezidiv oder Metastase am Orte der operierten Neubildung vorlag, ist nicht zu entscheiden. Das zeitliche Intervall ist für Rezidiv auffallend gross.

Dieser Eingriff hatte sich gelohnt; denn der Patient zeigte dann bis 1943, ausser den bestehenden Hyperkeratosen und präcancerösen Epithel- atypien keine karzinomatösen Bildungen mehr. Im August 1944 machte sich in der Gegend der Narbe des früher excidierten Tumors am inneren Fussgewölbe eine Geschwulst bemerkbar. Wiederum handelte es sich bei dieser Neubildung um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom. Es ist eher anzunehmen, dass von der ersten Operation her Geschwulstzellen zurückgeblieben sind, als dass es sich hier um primär entstandene Karzinomzellen handelt. Durch die beiden Operationen entstand ein grosser Epitheldefekt, weshalb eine Transplantation angeschlossen wurde. Einige Tage später wurde an symmetrischer Stelle am rechten Fuss eine auf Karzinom verdächtige «Arsenwarze» entfernt. Diese stellte sich aber histologisch als nicht karzinomatös heraus. Neben der Plastik am linken Fussgewölbe entwickelte sich ein neuer Tumorknoten. Röntgenbestrahlungen waren ohne Erfolg. Nach Abszedierung und nachfolgender Inzision wurde die Geschwulst im August 1946 excidiert. Auch dieser Tumor zeigte histologisch Zellen eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms. An dieser Stelle musste des grossen Hautdefektes wegen nochmals eine Transplantation ausgeführt werden. Nach Röntgenbestrahlungen und Salbenbehandlung entwickelten sich keine Rezidive mehr.

Im April 1948 trat plötzlich stark blutender Auswurf auf, der den Patienten wieder zum Arzt führte. Nachträglich gab der Patient zu, an Gewicht verloren und schon seit 1946 gelegentlich an Hustenreiz gelitten zu haben. Eine Thoraxaufnahme liess im linken Unterfeld in Hilusnähe, aber von Lungengewebe umgeben, eine ca. mandarinengrosse, scharf begrenzte Verschattung erkennen. Die Ansicht war durchaus gerechtfertigt, diese Verschattung als Metastase eines der excidierten Hautkarzinome anzusehen. Da die Primärtumoren und die Drüsenmetastasen zuverlässig entfernt schienen, wurde die Lobektomie des linken Unterlappens durch Herrn Prof. A. Brunner, Zürich, ausgeführt. Histologisch stellte der Lungentumor, wie die erste Leistendrüsenmetastase, ein nicht verhornen-

des Plattenepithelkarzinom dar. Beim Patienten haben sich bis dato keine primären oder rezidivierenden bösartigen Epitheliome oder Malignometastasen mehr entwickelt. Herr F. hat an Gewicht zugenommen und fühlt sich subjektiv wohl.

Zusammenfassung

Herr F. war primär hautgesund und durch keinerlei familiäre Karzinomanamnese belastet. Es wurde ihm wegen Schwäche, Abmagerung und eine in Entwicklung begriffene Bromakne eine arsenhaltige Lösung (wahrscheinlich Fowlersche Lösung) verordnet. Der Patient nahm das verschriebene Medikament während fast zweier Jahre (1915-1917) ein. Die Haut des Halses und Rumpfes verfärbte sich melanotisch. Der Patient magerte noch stärker ab und klagte neben körperlichen über psychisch-nervöse Störungen. Die dunklen Pigmentationen verschwanden wieder, nachdem die Arsentherapie sistiert wurde.

In den folgenden Jahren entwickelten sich mehr und mehr Hyperkeratosen, zuerst an Handflächen und Fusssohlen, später disseminiert über den ganzen Körper. 20 bis 30 Jahre nach Absetzen der As-Medikation traten Karzinome auf als primäre Hauttumoren, Drüsen- und Lungenmetastasen. Die Malignome setzten sich aus 4 Kankroiden und 2 nicht verhornenden Plattenepithelkarzinomen zusammen. Bei 2 bioptisch entnommenen Gewebstücken konnte die Diagnose auf malignes Epitheliom nicht gestellt werden, da zu wenig Material zur Untersuchung vorhanden war. Eine knotige Bildung erwies sich als gutartige Dyskeratose.

Diskussion

Nach Ullmann werden As-Krebse nach therapeutischer Verordnung von As häufiger angetroffen als infolge von Berufskrankheiten. As-Krebse nach therapeutischer Anwendung von As wurden am häufigsten während oder nach Behandlung von Hautkrankheiten berichtet. Die veränderte Epidermis z. B. bei Psoriasis ist aber an sich schon fähig, parakeratotische Epithelverbände in Zellen mit atypischen Mitosen umzuwandeln.

Günstiger für die Beurteilung der Genese der As-Krebse sind daher

Fälle der primär Hautgesunden. Inwieweit die Bromakne unseres Patienten für die späteren As-Schäden wegbereitend gewesen ist, ist schwer abzuschätzen.

Der Krankheitsverlauf unseres Patienten ist absolut typisch für As-Krebse. Während der As-Medikation magerte der Patient zusehends ab, wurde schwächer und apathischer. Gleichzeitig mit vorübergehenden Fieberschüben traten auch Schleimhautentzündungen auf. Die leichte As-Melanose, die sich während fast zweijähriger As-Einnahme bildete, verschwand in der Folge wieder. Die Hyperkeratosen, vor allem an Handflächen und Fußsohlen, die von Arbeitswielen schon durch die Lokalisation abwichen, boten das typische Bild der As-Keratosen. Ein Intervall von 20 Jahren bis zum Auftreten der As-Krebse wird von gewissen Forschern als Durchschnittswert angegeben. Was den histologischen Aufbau der Krebse anbetrifft, so werden, wie in unserem Fall, Kankroide und nicht verhornende Plattenepithelkrebs am häufigsten beobachtet. Aber auch Basaliome sowie bowenoide und pagetoide Präkanzerosen sind gemeldet worden.

Drüsen- oder gar Lungenmetastasen wurden seltener beschrieben. As-Krebse sollen weniger häufig metastasieren als andere Hautkarzinome. Von gewissen Forschern wird sogar die «relative Gutartigkeit» der As-Epitheliome hervorgehoben. Die Metastasierungsfähigkeit hängt aber wohl auch hier in erster Linie vom histologischen Aufbau der Hauttumoren ab. Subakute, selten auch chronische As-Vergiftungen sind oft sehr schwer als solche zu erkennen, denn nur in wenigen Fällen weist das Krankheitsbild charakteristische Symptome in genügender Zahl auf. Zudem ist die individuelle Empfindlichkeit As-Dosen gegenüber sehr unterschiedlich, weshalb eine bestimmte As-Dosis nicht als sicher unschädlich bezeichnet werden kann. Die von Mensch zu Mensch stark schwankende Reaktionsfähigkeit gegenüber As geht auch aus den zahlreichen, in der Literatur beschriebenen, akuten und chronischen As-Massenvergiftungen hervor. Es sei nur ein Beispiel der uns hier speziell interessierenden chronischen As-Wirkungen angeführt. Von dreihundert französischen Matrosen, die täglich ihre Ration Wein von ca. 1 Liter getrunken hatten, erkrankten 6 an schweren chronischen Vergiftungen und Hautveränderungen. Die übrigen zeigten teils subakute, teils keine Intoxikationserscheinungen. Im Wein wurden Konzentrationen von 3 - 12 mg As/l festgestellt. Diese Feststellung ist deshalb so interessant, weil die mit dem Wein eingenom-

menen As-Mengen ungefähr unseren therapeutischen Dosen entsprechen. Daraus ergibt sich eindeutig die verschiedene individuelle Reaktionsweise nach chronischer, oraler As-Zufuhr. Diese individuelle Komponente muss also bei therapeutischen As-Gaben weit mehr berücksichtigt werden, als dies bei anderen Pharmaca der Fall ist. Einerseits ertragen Arsenikesser bis zu 1,0 g und mehr Arsenik täglich, andererseits genügen schon wenige Tropfen Fowlerscher Lösung während 1 - 2 Monaten, um neben subakuten Vergiftungserscheinungen Melanosen, Keratosen und nach Jahren oder Jahrzehnten Krebse hervorzurufen. Die während langer Zeit oral verabreichten As-Substanzen wandeln die Epithelzellen wahrscheinlich nicht durch direkte Reizung in Tumorzellen um, da wie gesagt oft Jahrzehnte verstreichen können, bis Hautkarzinome nach As-Kuren entstehen. Allerdings könnte man annehmen, dass die Umwandlung zur Tumorzelle schon lange erfolgt ist, die ruhende Karzinomzelle aber erst durch intern veränderte Stoffwechsellage oder durch extern-traumatische Einwirkung sich zu vermehren beginnt. Siemens und Simons machten Untersuchungen an 137 Psoriasispatienten. Sie verordneten teils starke, teils schwache Gebertkuren* und fanden auffallenderweise gerade bei den kleinen Dosen von Arsenik die meisten Nebenwirkungen und Folgeerscheinungen.

Dies würde also wiederum die oligodynamische Wirkung des As erhellen, selbst als Ferment zu wirken oder durch die Fähigkeit, die enzymatischen Redoxsysteme zu schädigen, in kleinsten Mengen ins Stoffwechselgeschehen einzugreifen. Durch diese Wirkungsweisen könnte, wie schon früher erwähnt, die Entstehung pathologischer Mitosen erklärt werden. Die karyoklastische Wirkung des Arsens wurde von A. P. Dustin mit derjenigen Colchicins und Trypaflavins verglichen. In Gewebeskulturen sind morphologische Störungen der Zellen und Chromosomenabspaltungen unter Arseneinfluss nachgewiesen worden (Möllendorf), wie dies von Röntgenstrahlen und Kohlenwasserstoffen bekannt ist. Dem Wesen der Tumorgenese durch Arsenik sind wir aber durch diese Feststellungen keineswegs nähergekommen. Ich könnte mir vorstellen, dass das oral aufgenommene anorganische As (organische Arsenverbindungen

* Starke Gebertkur: 3mal eine asiatische Pille (0,005)

5—25 Tr. $\frac{1}{3}$ liq. Fowl. + $\frac{2}{3}$ liq. ferri pomat.

Schwache „ 3mal eine asiatische Pille (0,001)

5—25 Tr. $\frac{1}{3}$ liq. Fowl. + $\frac{2}{3}$ liq. ferri pomat.

sollen den Körper rasch wieder verlassen) wegen seiner grossen Affinität zu den Sulfhydrylgruppen im ganzen Körper, vor allem aber in den epithelialen Gebilden von Cystein und Glutathion verankert würde. Nach langandauernder Verordnung gut wasserlöslicher Arsen-Verbindungen würden so diese SH-Gruppen abgesättigt. Die Ablagerung im Körper und damit auch die Wirkung des verordneten As würde eher von der individuellen Disposition und der Dauer der Verabreichung als von der Grösse der Dosen abhängen. Das in den Zellen fixierte As selbst, oder aber seine ständige Umlagerung im Stoffwechselgeschehen könnten dann durch chronisch-chemische Reizwirkung im Sinne der Virchowschen Reiztheorie der Tumorgenese normale Körperzellen, vorab epitheliale, zu Krebszellen umwandeln. Die Untersuchungen von Guthmann und Hartmann zeigten, dass Beziehungen zwischen Tumoren und Arsenkonzentration im Blute vorhanden sind. Sie stellen in Fällen weiblicher Genitaltumoren die As-Konzentration im Blute fest und fanden sowohl Vermehrung wie auch Verminderung gegenüber der Norm. Die Bösartigkeit der Geschwülste soll sich entsprechend dem Blutarsenspiegel verändert haben. Erhöhter As-Gehalt im Blute wurde auch schon bei Epileptikern festgestellt. Trotz einiger Andeutungen auf Epilepsie, soll unser Patient angeblich nie an Anfällen oder Aequivalenten gelitten haben.

Statistische Unterlagen über die Lokalisation der As-Krebse sind mir weder aus der Steiermark und Reichenstein, noch aus dem Gebiet der Schneeberger Kobaltgruben bekannt, wo doch chronische As-Vergiftungen gleichsam endemisch vorgekommen sind. Arguello übermittelt einige Zahlen auf Grund einer As-Trinkwasservergiftung in Cordoba. As-Karzinome sollen nach ihm zu 38 % an den Extremitäten erscheinen, bei nicht As-bedingten Hautkrebsen in 4 %. Gewöhnliche Hautkarzinome erscheinen zu ca. 82 % an der Gesichts- und Kopfhaut, As-bedingte dagegen nur in ca. 15 %. Nach dieser chronischen As-Vergiftung traten in 33 % Hautkarzinome auf. Die Lokalisation der Hauttumoren nach enteral eingenommenen As-Präparaten hat schon viele Forscher beschäftigt. Während von einigen Beispiele angeführt werden, wo As-Krebse an mechanisch stark beanspruchten, vielfach traumatisierten Stellen auftraten, hoben andere gerade die Regellosigkeit der As-Epitheliome hervor. Diese Multiplizität der Tumoren könnte den «Ausscheidungs-Dermatosen» Heinz Fischers gemäss eine Erklärung finden. Durch die mikrochemische Methode nach Osborne nämlich wurden in den Anhangsgebilden der Haut,

vor allem in den Schweissdrüsen, vermehrt Arsensulfidkristalle nachgewiesen. Es wurde daher oft die Häufigkeit der As-Krebse entsprechend der Verteilung von Schweissdrüsen und Follikel hervorgehoben. Im übrigen ist es müssig, die Lokalisation eines Hauttumors bei interner Einwirkung eines Agens *einer* Ursache zuschreiben zu wollen, wo man doch täglich bemüht ist, neue Faktoren zu eruieren, die auch krebsbildend sein könnten. Von viel grösserem Interesse ist es zu wissen, dass ein chemisch genau definierter Stoff sicher krebsbildend ist. Und gerade von Arsen gilt dies gar nicht etwa als gesichert. Arsenhautkrebse werden heute wohl allgemein als durch diesen Stoff bedingt angesehen; im Tierversuch gilt dies auch für Blastome und Sarkome. Ob aber Arsen für die Genese von Lungenkrebsen allein verantwortlich gemacht werden kann, ist mehr als fraglich. Bei der Besprechung der As-Krebse müssen die möglicherweise As-bedingten Lungentumoren erwähnt werden, zumal unser Patient wegen eines Pflasterzell-Karzinoms vom Schleimhauttyp lobektomiert wurde. Früher glaubte man, dass die häufig auftretenden Lungenkrebse in den Schneeberger und Joachimstaler Erzgruben durch As bedingt seien. Tatsächlich weisen jene Erze einen hohen As-Gehalt auf. Die Gesteine enthalten aber noch andere Stoffe wie Radium und Kobalt, die an sich schon kanzerogen sind. (Im Grubengebiet selbst durchgeführte Tierversuche ergaben diesbezüglich noch keine verwertbaren Resultate, indem die Tiere meist früh eingingen.)

Es kann nicht kurzweg einer der vielen Faktoren, denen die Arbeiter in den Schneeberger und anderen Gruben ausgesetzt sind, als alleinige Ursache für die Aetiologie des Lungenkrebses verantwortlich gemacht werden. Der As-haltige Gesteinsstaub kann eher als Begleitursache oder Wegbereiter bei der Entstehung der Lungentumoren aufgefasst werden. Schon Schmorl zweifelte daran, dass der Gehalt an As die einzige Ursache des Schneeberger Lungenkrebses sei. Es sind mir keine Fälle bekannt, wo nach oraler As-Medikation Lungenalveolar- und Bronchialendothelien nach Metaplasie in Karzinome umgewandelt wurden. Das Lungenkarzinom bei unserem Patienten wird daher wohl eher als Metastase, denn als primäre Bildung aufzufassen sein. Sicher wird dies aber wohl niemand behaupten können. Es ist erstaunlich, weshalb von Winzern, die zumeist ohne Maske mit Blei- und Kalkarsenat als Spritz- und Stäubemittel arbeiteten, keine Fälle von primärem Lungenkarzinom gemeldet wurden, wo doch die Arsenate als Aerosole oder Staubpartikelchen mit den Atmungs-

endothelien direkt in Berührung kommen. Diese Arbeiten sind allerdings auf einige Tage im Jahr beschränkt und stellen keine Dauerbeschäftigung dar, wie etwa diejenige der Grubenarbeiter. Langandauernd dagegen sind die Arbeiter der Schafpulverherstellung und die Hirten bei dessen Verwendung dem arsenhaltigen, gegen Tierparasiten gerichteten Insektizid ausgesetzt. Trotzdem hier As in höherer Konzentration eingeatmet wird, ist mir aus der Literatur nur ein Fall eines derartigen Lungenkrebses bekannt. Dabei ist es erst noch fraglich, ob bei den in den letzten Jahren so häufig beobachteten Lungenkrebsen die Geschwulst wirklich beruflich bedingt war.

Die Karzinomentstehung nach anorganischen, meist gut wasserlöslichen As-Präparaten gilt bei oraler Verordnung als gesichert, bei intravenöser als weniger wahrscheinlich. — Chronische Arsenschäden, vorab Hyperkeratosen und Karzinome, sind von der individuellen Disposition, der Dauer und der Form der As-Aufnahmen sowie von Dosis und Gewöhnung abhängig.

In unserem Fall war die bei As-Krebsen beschriebene Multiplizität der Hauttumoren nicht besonders ausgesprochen.

Die vorübergehende Melanose, die hyperkeratotischen und karzinomatösen Bildungen boten das typische Bild chronischer Arsenschäden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

1. *Zum Fall*: Während und nach ca. zweijähriger Einnahme (1915—1917) eines arsenhaltigen Medikamentes traten bei unserem Patienten die typischen Erscheinungen chronischer As-Einwirkungen auf. Nebst internmedizinischen Erscheinungen von seiten der Schleimhäute, Gefäße und Nerven entwickelten sich nach vorübergehenden Pigmentationen Keratosen, die nach Jahren, über präkanzeröse Vorstufen in Arsenkrebs übergingen, gefolgt von Drüsen- und Lungenmetastasen. Seit der Excision der Hauttumoren, Drüsen- und Lungenmetastasen sind keine Recidive, Metastasen oder primäre Epitheliome mehr entstanden. Der Patient erfreut sich guter Gesundheit.

2. *Allgemeines*: Akute, nicht letale As-Vergiftungen heilen meist ohne Folgeerscheinungen aus. Chronische As-Einwirkung auch in kleinen Mengen schädigt den menschlichen Körper. Von injizierbaren organischen

oder anorganischen As-Präparaten sind höchstens geringgradige Keratosen, nie aber Karzinome berichtet worden. Anorganische, oral verabreichte, im allgemeinen gut wasserlösliche As-Verbindungen dagegen verursachen bei entsprechender individueller Disposition bei längerer Verordnung auch in kleinen Mengen schwerwiegende Körperschäden, indem ausgedehnte oder umschriebene Verhornungen über präcanceröse Vorstadien in bösartige Epitheliome übergehen können. Die Ansicht vieler Aerzte und auch Kliniker, dass As über längere Zeit, auch in kleinen Dosen, gegen Schwäche, Anämie, Hautkrankheiten usw. angewandt — oft nur ut aliquid fiat — nichts schaden könne, ist als gefährlich abzulehnen, wie diese Beobachtung lehrt.

Therapeutische, kurz dauernde Arsenstösse sind weit weniger gefährlich als lang dauernde, unkontrollierte Arsenmedikation. Vor der As-Abgabe ist Rücksprache mit dem Patient zu empfehlen, um zu erfahren, ob früher schon Arsenpräparate eingenommen wurden oder ob er im Moment auch von anderen Aerzten Arsenikalien verordnet erhalte.

Das Anwendungsgebiet der mehr symptomatisch wirkenden As-Präparate ist durch die Zunahme kausaler eingreifender Medikamente stark eingeschränkt worden. Anorganische, As-haltige Heilmittel über längere Zeit, wenn auch in kleinen Dosen, oral eingenommen, sollten heute nur noch auf genaue Indikation hin, eventuell erst nach Versagen anderer Mittel unter ärztlicher Kontrolle verordnet werden.

3. *Bedeutung der Beobachtung für Art. 68 KUVG*: Erkundigung beim Gewerbearzt der Schweiz. Unfallversicherungsanstalt über die Häufigkeit der As-Vergiftung hat die Feststellung ergeben, dass solche gemeldeten, den Unfällen durch das KUVG. gleichgestellten, also versicherten Berufskrankheiten zu den grossen Seltenheiten gehören. Angesichts dieser Tatsache gewinnen die Lehren, die wir aus diesen Einzelbeobachtungen ziehen können, für Art. 68 an Bedeutung.

In Betracht kommt selbstverständlich nur die chronische Vergiftung, denn die akute Vergiftung im Betrieb ist an sich ein Unfall. Für die Beurteilung der chronischen Vergiftungen liegt die Bedeutung in der Erfahrung, dass selbst kleine Dosen, längere Zeit fortgesetzt — in unserem Falle 2 Jahre — nicht nur Dauer-, sondern auch Spätschäden machen können. Diese Tatsache warnt vor allzu raschem Abschluss nach anscheinender Heilung und postuliert sorgfältige Unterscheidung von neuen Berufsschäden und wirklichem Rückfall.

Wie ernst zu nehmen die Hyperkeratosen sind, kann aus der Beobachtung abgeleitet werden; wir sehen aus ihnen nicht nur präcanceröse und auch canceröse Zustände sich entwickeln, nach Jahrzehnten nicht nur Recidive, sondern auch Metastasen in den Lymphdrüsen (20 Jahre), schliesslich nach 30 Jahren noch eine Lungenmetastase.

Die Auswirkung der As-Vergiftung ist aus dem klinischen Bild zu erklären, nämlich daraus, dass das As nicht nur in Harn und Stuhl ausgeschieden wird, sondern eine ganz grosse Affinität zur Haut besitzt. Es wird mit besonderer Vorliebe dort deponiert und, was besonders wichtig, bleibt dort aktiv, nicht etwa passiv wie Blei, das in den Knochen abgelagert wird, aber inaktiv bleibt. (Die gefährliche Wirkung des Bleis beruht nach Lewin auf dem Circulus vitiosus von Exkretion und neuer Resorption im Dickdarm.) Die Wirkung des As könnte berechtigter mit der Röntgen-schädigung, den Folgen der Röntgenverbrennung verglichen werden; auch sie bleibt aktiv und progressiv. Ein Unterschied in der Entstehung von Röntgenscha-den und As-Schädigung liegt darin, dass Röntgenstrahlen von aussen auf die Haut einwirken, während die As-Hautveränderung von innen her, nur durch besondere Affinität zustande kommt.

Solche Erwägungen erscheinen auch für die Beurteilung der Gewerbe-erkrankung von Wert; sie geben für das Kapitel «Unfall, resp. Berufs-krankheiten und Geschwulst» Wegweiser. Für beide Schädigungen, As und Röntgenstrahlen, wird uns die Auffassung nahegelegt, dass der Zellstoffwechsel sich ändert, ev. kann auch der Zellverband gelockert, die einzelnen Zellen umgeändert werden, wie beim Kaminfegerkrebs, bei dem am Orte der Einwirkung kein Ca. entsteht, sondern erst die aus dem Verband gelösten, in die regionalen Lymphdrüsen transportierten Hautzellen wachsen in Ca. aus. Von ihnen aus kann die Ausbreitung der Geschwulst erfolgen.

Der Zustand unseres Patienten ist ein guter. Der Patient kann aber, trotzdem in der Inguinalgegend kein Recidiv aufgetreten und er die Lungenmetastasen-Operation gut überstanden hat, auch heute nicht als geheilt angesehen werden. Das aufgenommene As arbeitet weiter oder vorsichtiger ausgedrückt, die von ihm ausgelöste Zellstoffwechseländerung.

Bei der Seltenheit der gewerblichen As-Vergiftung ist es nicht verwunderlich, dass keine Statistiken über die definitive Prognose existieren; jedenfalls ist der Autor auf keine derartige gestossen.

Nachtrag

Nach Abschluss vorliegender Dissertation erhielt Herr Prof. Iselin von Herrn Prof. Brunner aus Zürich die Mitteilung, dass vor kurzem wieder eine Metastase im anderseitigen Lungenlappen entdeckt und mit gutem Erfolg operativ entfernt worden sei.

Literaturverzeichnis

- Acta dermato-venerologica 1931, S. 399, B. A. Johansson.
Americal Journal of cancer 1934, S. 287, C. C. Franseen.
Americal Journal of Pharmacy 1932, S. 759, J. W. Sturmer.
Annals of surgery 1934, S. 348, Mc. Neer.
Archiv für exp. Pathologie und Pharmacy 1934, S. 77, F. Delhougne.
Archiv of derm. a. syph. 1925, S. 773, E. D. Osborne.
 « « « « « 1931, S. 110, P. E. Bechet.
 « « « « « 1934, S. 33, Ayres und Anderson.
 « « « « « 1935, S. 218, H. Montgomery.
 « « « « « 1940, S. 641, Goeckerman.
Ärztliche Praxis 1932, S. 207, G. Nobl.

Biochemische Zeitschrift 1928, S. 358, K. Dresel.
Blumenfeld S., Diss., Basel, 1930.
British journal of derm. a. syph. 1924, S. 477, O'Donovan.
British medical bulletin 1947, S. 402, A. N. Currie.
Bulletin médical de Paris 1931, S. 522, R. Barthélemy.

Dermatolog. Wochenschrift 1932, S. 1023, C. Tropp.
Dtsch. med. Wochenschrift 1934, S. 81, P. Uhlenhuth.
 « « « « 1938, S. 565, H. von Pein.
 « « « « 1939, S. 334, G. Straube.
 « « « « 1943, S. 269, F. Linneweh.

Girod René, Diss., Genf, 1927.
Gewerbekrankheiten, E. Baader, 1943.
Guggenheim Lothar, Diss., Zürich, 1934.

Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 1933, Bd. 12, S. 208 und 551, S. C. Beck und K. Ullmann.
Hencke-Lubarsch, 1930.
Hippocrates, Jg. 12, S. 253, H. von Pein.

Journal pharmacology and exp. Therapeutic, 1937, S. 89.

Kathe Joh., 1937, S. 855.
Kölsch F., 1935.
Le Cancer, 1923, S. 5, A. Bayet.

Leschke E., 1933.

Lewin L., Gifte und Vergiftungen, 1929.

Medizinische Welt 1938, S. 148.

« « 1940, S. 977, H. Gutman.

« « 1942, S. 708, H. Fühner.

« « 1943, S. 233, D. Koch.

« « 1944, S. 293, W. Heller.

Monatsschrift für Kriminalpsychologie 1930, F. Byloff.

Münchener medizinische Wochenschrift 1929, S. 1368.

Münchener medizinische Klinik 1937, S. 1444, Siemens und Simons.

Noyer Ch., Diss., Lausanne, 1944.

Praxis 1946, S. 690.

Rodenacker, 1943, Heft Arbeitsmedizin.

Ramboussek, 1911.

Schweiz. medizinische Wochenschrift 1934, S. 947 und 989, J. Leibowitz.

« « « 1937, S. 45, Heubner.

« « « 1940, S. 911, O. Bucher.

Strahlentherapie 1939, S. 155, F. Voss.

Therapie der Gegenwart 1927, S. 297, M. Mecklenburg.

Wiener klinische Wochenschrift 1932, S. 660, E. Brezina.

Zentralorgan f. d. ges. Chirurgie, Bd. 31, S. 137, P. Del Buono.

Zbl. für Chirurgie 1936, S. 23, S. Fassrainer.

« « « 1935, S. 2063, S. Miyaji.

Zbl. für Dermatologie 1940, S. 226, R. H. Arguello.

« « « 1943, S. 12, W. J. Hohmann.

Zeitschrift für klinische Medizin 1930, S. 237, Dörle und Ziegler.

Zeitschrift für Krebsforschung 1938, A. Brandt.

« « « 1941, S. 21, L. Simon.

« « « 1941, S. 305, Hauser und Simon, J. Cholewa.

Zeitschrift für Unfallmedizin und Berufskrankheiten 1945, S. 221, A. Jordi.

Curriculum vitae

Geboren in Langenthal am 29. Juli 1923. 6 Jahre Primarschule in Wülflingen. 6¹/₂ Jahre Gymnasium in Winterthur. Maturität daselbst Juni 1942. Immatrikulation an der medizinischen Fakultät Lausanne. Nach 2 Semestern 1. Propaedeuticum 1943. Fortsetzung des Studiums an der Universität Basel. Nach 3 weiteren Semestern 2. Propaedeuticum. Besuch des einjährigen Turnlehrerkurses der Universität Basel. Erwerbung des eidg. Turnlehrerdiploms I 1946. Fortsetzung der klinischen Semester und Staatsexamen Frühling 1949 in Basel. Assistenzarzt am Kreisspital Bülach.

Für die Anregung zu dieser Arbeit spreche ich meinem verehrten Lehrer
Herrn Prof. Dr. med. H. Iselin
meinen Dank aus.

